

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gamten 100 mg/ml, soluzione per infusione

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IVIg)

Un ml di soluzione contiene:

Immunoglobulina umana normale (IVIg)\* 100 mg  
(purezza di almeno il 95% IgG)

Ciascun flaconcino da 20 ml contiene 2 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 50 ml contiene 5 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 60 ml contiene 6 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 100 ml contiene 10 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 200 ml contiene 20 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 300 ml contiene 30 g di immunoglobulina umana normale.

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG<sub>1</sub> ca. 60%

IgG<sub>2</sub> ca. 32%

IgG<sub>3</sub> ca. 7%

IgG<sub>4</sub> ca. 1%

Il massimo contenuto di IgA è 400 microgrammi/ml.

Prodotto da plasma di donatori umani.

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 69 mg di sodio per 100 ml, equivalente al 3,45% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Il preparato liquido è da limpido a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro. Il pH del preparato liquido è di 4,5 - 5,0 e l'osmolalità è  $\geq 240$  mosmol/kg.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in:**

- Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con produzione di anticorpi compromessa.

- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti affetti da infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e **insufficienza anticorpale specifica dimostrata ((PSAF)\*** o livello sierico di IgG < 4 g/L.

\*PSAF = incapacità di indurre almeno un aumento di 2 volte il titolo anticorpale di IgG nei vaccini pneumococcici con antigene polisaccarico e polipeptidico

#### ***Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in:***

- Trombocitopenia immune primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici per la correzione della conta piastrinica.
- Sindrome di Guillain Barré
- Malattia di Kawasaki (in congiunzione con acido acetilsalicilico, vedere paragrafo 4.2)
- Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).
- Neuropatia motoria multifocale (MMN)

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia sostitutiva deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'immunodeficienza.

##### ***Posologia***

La dose e lo schema posologico dipendono dall'indicazione.

Può essere necessario stabilire una dose specifica per ciascun paziente in relazione alla risposta clinica. Può rendersi necessario aggiustare la dose basata sul peso corporeo in pazienti sottopeso e sovrappeso. Nei pazienti sovrappeso la dose deve essere basata sul peso corporeo fisiologico standard.

Gli schemi posologici descritti di seguito sono da intendersi unicamente come una linea guida:

##### Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria

Lo schema posologico deve consentire di raggiungere un livello base di IgG (misurato prima dell'infusione successiva) di almeno 6 g/L o che rientri nell'intervallo di riferimento normale per l'età della popolazione. Sono necessari da tre a sei mesi dall'inizio della terapia per raggiungere un equilibrio (livelli di IgG allo stato stazionario). La dose iniziale raccomandata è di 0,4 - 0,8 g/kg, somministrata una volta sola, seguita da una dose di almeno 0,2 g/kg ogni tre - quattro settimane.

La dose necessaria a raggiungere un livello base di 6 g/L è nell'ordine di 0,2 - 0,8 g/kg/mese.

L'intervallo tra le dosi dopo il raggiungimento dello stato stazionario varia da 3 a 4 settimane.

I livelli base di IgG devono essere misurati e valutati insieme all'incidenza di infezioni. Può essere necessario aumentare la dose e raggiungere livelli base più elevati per ridurre la frequenza di infezioni batteriche.

##### Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1.)

La dose raccomandata è di 0,2-0,4 g/kg ogni tre-quattro settimane.

I livelli base di IgG devono essere misurati e valutati insieme all'incidenza di infezioni. La dose deve essere aggiustata secondo necessità per ottenere una protezione ottimale contro le infezioni, può essere necessario un aumento nei pazienti con infezioni persistenti; una diminuzione della dose può essere presa in considerazione quando il paziente rimane libero da infezione.

##### Trombocitopenia immune primaria

Esistono due schemi di trattamento alternativi:

- 0,8-1g/kg somministrati il giorno 1; questa dose può essere ripetuta una volta entro 3 giorni;

- 0,4 g/kg al giorno per 2-5 giorni.

Il trattamento può essere ripetuto in caso di recidiva.

Sindrome di Guillain Barré:

0,4 g/kg/die per 5 giorni (possibile ripetizione del dosaggio in caso di recidiva)..

Malattia di Kawasaki:

Devono essere somministrati 2,0 g/kg come dose singola. I pazienti devono essere trattati contemporaneamente con acido acetilsalicilico.

Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

Dose iniziale: 2 g/kg frazionati nell'arco di 2-5 giorni consecutivi.

Dosi di mantenimento:

1 g/kg nell'arco di 1-2 giorni consecutivi ogni 3 settimane.

L'effetto del trattamento deve essere valutato dopo ogni ciclo; se dopo 6 mesi non si osserva alcun effetto, il trattamento deve essere interrotto.

Se il trattamento è efficace, il trattamento a lungo termine deve essere soggetto alla discrezione del medico, in base alla risposta del paziente e alla risposta al mantenimento. Il dosaggio e gli intervalli possono essere adattati in base al decorso individuale della malattia.

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

Dose iniziale: 2 g/kg somministrati nell'arco di 2-5 giorni consecutivi.

Dosi di mantenimento: 1 g/kg ogni 2-4 settimane o 2 g/kg ogni 4-8 settimane.

L'effetto del trattamento deve essere valutato dopo ogni ciclo; se dopo 6 mesi non si osserva alcun effetto, il trattamento deve essere interrotto.

Se il trattamento è efficace, il trattamento a lungo termine deve essere soggetto alla discrezione del medico, in base alla risposta del paziente e alla risposta al mantenimento. Il dosaggio e gli intervalli possono essere adattati in base al decorso individuale della malattia.

Le dosi raccomandate sono riepilogate nella tabella che segue:

Indicazione	Dose	Frequenza delle iniezioni
Terapia sostitutiva		
Sindromi da immunodeficienza primaria	Dose iniziale: 0,4-0,8 g/kg  Dose di mantenimento: 0,2-0,8 g/kg	ogni 3-4 settimane
Immunodeficienze secondarie (come definite in 4.1.)	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane
<u>Immunomodulazione:</u>		
Trombocitopenia immune primaria	0,8-1,0 g/kg  o  0,4 g/kg/die	al giorno 1, possibilmente ripetuta una volta in 3 giorni   per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain Barré	0,4 g/kg/die	per 5 giorni
Malattia di Kawasaki	2 g/kg	in una dose in associazione con acido acetilsalicilico
Polireticuloneuropatia	Dose iniziale:	

<b>Indicazione</b>	<b>Dose</b>	<b>Frequenza delle iniezioni</b>
demyelinizzante infiammatoria cronica (CIDP))	2 g/kg  Dose di mantenimento: 1 g/kg	in dosi frazionate nell'arco di 2-5 giorni  ogni 3 settimane nell'arco di 1-2 giorni
Neuropatia motoria multifocale (MMN)	Dose iniziale: 2 g/kg  Dose di mantenimento: 1 g/kg  o  2 g/kg	nell'arco di 2-5 giorni consecutivi  ogni 2-4 settimane  o  ogni 4-8 settimane nell'arco di 2-5 giorni

### Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti poiché la posologia per ciascuna indicazione è data per peso corporeo e adeguata in base all'esito clinico delle suddette condizioni.

### Compromissione epatica

Non sono disponibili evidenze che richiedano un aggiustamento di dose.

### Danno renale

Nessun aggiustamento di dose se non giustificato clinicamente, vedere paragrafo 4.4.

### Anziani

Nessun aggiustamento di dose se non giustificato clinicamente, vedere paragrafo 4.4.

## **Modo di somministrazione**

Uso endovenoso.

Gamten 100 mg/ml deve essere somministrato per via endovenosa ad una velocità iniziale di 0,01 ml/Kg di peso corporeo al minuto per 30 minuti. Vedere paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, la velocità di somministrazione deve essere ridotta oppure l'infusione deve essere interrotta. Se ben tollerata la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 0,12 ml/kg di peso corporeo al minuto.

Per infondere il prodotto residuo eventualmente presente nella linea di infusione alla fine dell'infusione stessa, si può effettuare il lavaggio della linea di infusione con soluzione fisiologica allo 0,9% o di destrosio al 5%.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo (immunoglobuline umane) o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).

Pazienti con deficit selettivo di IgA che hanno sviluppato anticorpi anti-IgA, poiché la somministrazione di un prodotto contenente IgA può indurre anafilassi.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Questo prodotto contiene 90 mg di maltosio per ml come eccipiente. L'interferenza del maltosio con i test della glicemia può portare ad una sovrastima dei valori di glucosio e, di conseguenza, ad una inappropriata somministrazione di insulina, che può causare uno stato di ipoglicemia con rischio di vita e la morte del paziente. Inoltre, i casi di reale ipoglicemia possono non essere trattati se lo stato ipoglicemico è mascherato da valori di glucosio falsamente elevati (vedere il paragrafo 4.5). Per l'insufficienza renale acuta vedere sotto.

### *Tracciabilità*

Allo scopo di migliorare la tracciabilità del medicinale biologico, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

### *Precauzioni di impiego*

È spesso possibile evitare potenziali complicanze assicurandosi che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana, iniettando inizialmente il prodotto lentamente (da 0,01 a 0,02 ml/kg di peso corporeo al minuto);
- siano attentamente monitorati per rilevare l'eventuale comparsa di sintomi durante l'intero periodo di infusione. In particolare, i pazienti naïve all'immunoglobulina umana normale, i pazienti passati da un altro prodotto IVIg alternativo o i pazienti per i quali è trascorso un lungo periodo dalla precedente infusione devono essere monitorati durante la prima infusione e per tutta la prima ora successiva, al fine di rilevare eventuali segni di reazioni avverse. Tutti gli

altri pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In tutti i pazienti, la somministrazione di IVIg richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IVIg
- monitoraggio della diuresi
- monitoraggio dei livelli sierici di creatinina
- di evitare il concomitante uso di diuretici dell'ansa. (vedere paragrafo 4.5).

In caso di reazione avversa, la velocità di somministrazione deve essere ridotta oppure l'infusione deve essere interrotta. Il trattamento necessario dipende dalla natura e dalla gravità della reazione avversa.

### Reazione all'infusione

Alcune reazioni avverse (per esempio, cefalea, vampate di calore, brividi, mialgia, dispnea, tachicardia, dolore lombo-sacrale, nausea e ipotensione) possono essere correlate alla velocità di infusione. La velocità di infusione raccomandata al paragrafo 4.2 deve essere strettamente seguita. I pazienti devono essere rigorosamente monitorati e attentamente tenuti sotto osservazione per verificare la comparsa di qualsiasi sintomo durante l'intero periodo di infusione.

Reazioni avverse possono presentarsi con maggiore frequenza:

- in pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta oppure, in rari casi, quando il prodotto a base di immunoglobulina umana normale viene cambiato o è trascorso un lungo periodo di tempo dalla precedente infusione;
- in pazienti con un'infezione non trattata o infiammazione cronica sottesa.

### Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità sono rare.

L'anafilassi può svilupparsi in pazienti

- con IgA non rilevabile che presentano anticorpi anti-IgA
- che hanno tollerato un precedente trattamento con immunoglobulina umana normale

In caso di shock, devono essere applicati gli standard medici per il trattamento dello shock.

### Tromboembolismo

Esistono evidenze cliniche di un'associazione tra somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici quali infarto miocardico, accidente cerebrovascolare (incluso ictus), embolia polmonare e trombosi venosa profonda che si presume essere correlata a un aumento relativo della viscosità ematica in seguito all'elevato afflusso di immunoglobulina in pazienti a rischio. Si deve prestare particolare attenzione nella prescrizione e infusione di IVIg in pazienti obesi e in pazienti con fattori di rischio preesistenti per eventi trombotici (quali età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattia vascolare o episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o congeniti, pazienti immobilizzati per periodi prolungati, pazienti gravemente ipovolemici e pazienti con disturbi che provocano l'incremento della viscosità ematica).

In pazienti a rischio di reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti a base di IVIg devono essere somministrati alla minima velocità di infusione e dose praticabili.

### Insufficienza renale acuta

Sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta in pazienti che ricevono una terapia con IVIg. Nella maggior parte dei casi sono stati identificati dei fattori di rischio, quali insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, concomitanza di farmaci nefrotossici o età superiore a 65 anni.

I parametri renali devono essere valutati prima dell'infusione di IVIg, in particolare in pazienti che presentano un rischio potenziale più elevato di sviluppare insufficienza renale acuta, e quindi a intervalli appropriati. Nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, i prodotti a base di IVIg devono essere somministrati alla velocità minima di infusione e alla dose minima praticabile

In caso di funzione renale ridotta, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con IVIg.

Sebbene episodi di disfunzione renale e insufficienza renale acuta siano stati associati all'uso di molti dei prodotti IVIg autorizzati contenenti vari eccipienti come saccarosio, glucosio e maltosio, quelli contenenti saccarosio come stabilizzante rappresentavano un'altissima percentuale del numero complessivo. Nei pazienti a rischio, è possibile prendere in considerazione l'uso di prodotti IVIg che non contengono tali eccipienti. Gamten 100 mg/ml contiene maltosio (vedere sopra gli eccipienti).

#### Sindrome da meningite asettica (AMS)

La sindrome da meningite asettica può manifestarsi in associazione al trattamento con IVIg. Generalmente la sindrome inizia in un periodo che varia da diverse ore a 2 giorni dopo il trattamento con IVIg. Le analisi del liquido cerebrospinale sono spesso positive per pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm<sup>3</sup>, soprattutto granulociti, e presentano livelli di proteine elevati fino a diverse centinaia di mg/dl.

L'AMS si può manifestare più frequentemente in associazione con alte dosi di IVIg (2 g/kg).

I pazienti che manifestano questi segni e sintomi devono essere sottoposti a un accurato esame neurologico, compresa le analisi dell'LCS per escludere altre cause di meningite.

L'interruzione del trattamento con IVIg ha portato alla risoluzione dell'AMS entro alcuni giorni, senza conseguenze.

#### Anemia emolitica

I prodotti a base di IVIg possono contenere anticorpi gruppo sanguigno-specifici che possono agire come emolisine e indurre il rivestimento in vivo dei globuli rossi da parte delle immunoglobuline, causando una reazione antiglobulinica diretta positiva (test di Coombs) e, raramente, l'emolisi.

L'anemia emolitica può svilupparsi a seguito della terapia con IVIg a causa dell'aumentato sequestro dei globuli rossi. I pazienti che ricevono IVIg devono essere sottoposti a monitoraggio per la rilevazione di segni clinici e sintomi di emolisi (vedere il paragrafo 4.8).

#### Neutropenia/Leucopenia

Una diminuzione temporanea della conta dei neutrofili e/o episodi di neutropenia, a volte gravi, sono stati segnalati dopo il trattamento con IVIg. In genere si manifestano entro ore o giorni dalla somministrazione di IVIg e si risolvono spontaneamente entro 7-14 giorni.

#### Danno polmonare acuto da trasfusione (TRALI)

Ci sono state segnalazioni di edema polmonare non cardiogeno acuto [danno polmonare acuto da trasfusione (TRALI)], pertanto questo effetto indesiderato non può essere completamente escluso per Gamten, sebbene fino ad oggi non sia stato rilevato alcun caso associato a Gamten. Il TRALI è caratterizzato da grave ipossia, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre e ipotensione. I sintomi del TRALI si sviluppano in genere durante o entro 6 ore dalla trasfusione, spesso entro 1-2 ore. Pertanto, i soggetti che ricevono IVIg devono essere monitorati e l'infusione di IVIg deve essere interrotta immediatamente in caso di reazioni polmonari avverse. Il TRALI è una condizione potenzialmente fatale che necessita di gestione immediata nell'unità di terapia intensiva.

#### Interferenza con test sierologici

Dopo la somministrazione di immunoglobulina, l'incremento transitorio dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può causare risultati falsamente positivi nei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi contro antigeni eritrocitari, ad esempio A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi eritrocitari, ad esempio il test diretto dell'antiglobulina (DAT, test diretto di Coomb).

#### Agenti trasmissibili

Le misure standard atte a prevenire le infezioni derivanti dall'uso di prodotti medicinali preparati con sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per individuare l'eventuale presenza di marker specifici di infezione e l'adozione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, quando si somministrano prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri agenti patogeni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per virus capsulati, quali HIV, HBV e HCV.

Le misure intraprese possono avere valore limitato nei confronti di virus non capsulati, quali HAV e parvovirus B19.

Vi sono esperienze cliniche rassicuranti relative alla mancata trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con le immunoglobuline e si presume inoltre che il contenuto di anticorpi contribuisca in modo notevole alla sicurezza virale.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Gamten 100 mg/ml

Questo medicinale contiene 69 mg di sodio per 100 ml, equivalente al 3,45% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

#### Valori falsamente elevati della velocità di eritrosedimentazione (VES)

Nei pazienti sottoposti a terapia con IVIg, la velocità di eritrosedimentazione (VES) può avere valori falsamente elevati (incremento non infiammatorio).

#### Sovraccarico circolatorio (ipervolemia)

Può manifestarsi sovraccarico circolatorio (ipervolemia) quando il volume infuso di IVIg (o di qualsiasi altro prodotto emoderivato o plasmaderivato) e altre infusioni concomitanti provocano ipervolemia acuta ed edema polmonare acuto.

#### Reazioni locali a carico del sito di iniezione:

Sono state identificate reazioni locali a carico del sito di iniezione che possono includere stravasamento, eritema del sito di infusione, prurito del sito di infusione e sintomi simili.

#### Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni elencate valgono per adulti e bambini.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobulina può compromettere per un periodo che va da almeno 6 settimane sino a 3 mesi l'efficacia di vaccini con virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione di questo medicinale deve pertanto essere rispettato un intervallo di 3 mesi prima di eseguire una vaccinazione con vaccini con virus vivi attenuati. In caso di morbillo, questo periodo di ridotta efficacia può persistere fino a 1 anno. Nei pazienti che ricevono il vaccino contro il morbillo è pertanto necessario controllare lo stato degli anticorpi.

#### Diuretici dell'ansa

Evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa

#### Test della glicemia



Alcuni tipi di sistemi per il controllo della glicemia (ad esempio, quelli basati sulla glucosio-deidrogenasi-pirrolochinolina equinone (GDH-PQQ) o sul metodo colorimetrico della glucosio-ossidoreduttasi) riconoscono falsamente il maltosio (90 mg/ml) contenuto in Gamten 100 mg/ml scambiandolo per glucosio. Questa condizione può dare luogo a letture erroneamente elevate dei livelli glicemici durante un'infusione e per un periodo di circa 15 ore dopo il termine dell'infusione e, di conseguenza, ad una somministrazione inappropriata di insulina, che comporta un'ipoglicemia in grado di mettere a rischio la vita del paziente o addirittura fatale. Oltre a ciò, è possibile che casi di effettiva ipoglicemia vengano trascurati, se lo stato ipoglicemico viene mascherato da letture di glucosio erroneamente elevate. Pertanto, quando si somministra Gamten 100 mg/ml o altri prodotti parenterali contenenti maltosio, i livelli ematici di glucosio devono essere misurati con un metodo specifico per il glucosio.

È necessario leggere con la massima attenzione le informazioni sul prodotto del sistema di test del glucosio, ivi comprese quelle delle strisce di prova, in modo tale da determinare se il sistema è idoneo all'impiego con prodotti parenterali contenenti maltosio. In caso di dubbio, rivolgersi al produttore del sistema di test per stabilire se questo è adatto per essere utilizzato con prodotti parenterali contenenti maltosio.

#### Popolazione pediatrica

Le interazioni elencate valgono per adulti e bambini.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

La sicurezza d'uso di questo prodotto medicinale durante la gravidanza nell'essere umano non è stata valutata in studi clinici controllati, quindi deve essere somministrato solo con estrema cautela nelle donne in gravidanza o in allattamento. I prodotti a base di IVIg attraversano la placenta in modo crescente durante il terzo trimestre di gravidanza. L'esperienza clinica con immunoglobuline suggerisce che non siano prevedibili effetti nocivi sul decorso della gravidanza o sul feto e il neonato.

#### Allattamento

Le immunoglobuline vengono secrete nel latte materno. Si ritiene che non vi siano effetti negativi su neonati/lattanti.

#### Fertilità

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non si devono attendere effetti dannosi sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Gamten 100 mg/ml non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono aspettare che queste si risolvano prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni avverse causate dalle immunoglobuline umane normali (in ordine decrescente di frequenza) comprendono (vedere anche paragrafo 4.4)

- brividi, cefalea, vertigini, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, bassa pressione arteriosa e lombalgia moderata,
- reazioni emolitiche reversibili, in particolare nei pazienti con gruppo sanguigno A, B e AB e (raramente) anemia emolitica necessitante trasfusione,

- (raramente) una caduta improvvisa della pressione arteriosa e, in casi isolati, uno shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato alcuna ipersensibilità a precedenti somministrazioni.
- (raramente) reazioni cutanee transitorie (compreso lupus eritematoso cutaneo, frequenza non nota)
- (molto raramente) reazioni tromboemboliche come infarto miocardico, ictus, embolia polmonare, trombosi venosa profonda,
- casi di meningite asettica reversibile,
- casi di aumentati livelli di creatinina sierica e/o insorgenza di insufficienza renale acuta.
- casi di danno polmonare acuto da trasfusione (TRALI)

#### Elenco tabulare delle reazioni avverse

La tabella seguente è stata stilata in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e livello termine preferito).

Le frequenze sono state valutate sulla base delle seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Frequenza delle reazioni avverse al farmaco negli studi clinici con Gamten:

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC) secondo la sequenza:</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza per paziente</b>	<b>Frequenza per infusione</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	leucopenia	non comune	non comune
Disturbi del sistema immunitario (vedere paragrafo 4.4)	ipersensibilità	molto comune	comune
Patologie del sistema nervoso	cefalea	molto comune	comune
Patologie cardiache	tachicardia	non comune	non comune
Patologie vascolari	ipertensione	comune	non comune
Patologie gastrointestinali	nausea	comune	non comune
	vomito	comune	non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	dolore alla schiena	comune	non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	febbre;	comune	non comune
	spossatezza;	comune	non comune
	reazioni del sito di iniezione	comune	non comune
	brividi;	comune	non comune
	dolore toracico	non comune	non comune
Esami diagnostici	aumento degli enzimi epatici	comune	non comune

Le seguenti reazioni sono state segnalate nell'esperienza post-marketing con Gamten

Le frequenze delle reazioni segnalate nell'esperienza post-marketing non possono essere definite sulla base dei dati disponibili.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC) secondo la sequenza:</b>	<b>Reazione avversa (termini preferiti)</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia emolitica	non nota
Disturbi del sistema immunitario (vedere paragrafo 4.4)	shock anafilattico; reazioni anafilattiche; reazioni anafilattoidi; angioedema; edema del volto	non nota non nota non nota non nota non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	sovraccarico di fluidi; (pseudo)iponatremia	non nota non nota
Disturbi psichiatrici	stato confusionale stato di agitazione ansia nervosismo	non nota non nota non nota non nota
Patologie del sistema nervoso	accidente cerebrovascolare (vedere 4.4); meningite asettica; perdita di coscienza; disturbi del linguaggio; emicrania; capogiro; ipoestesia; parestesia fotofobia; tremore	non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota
Patologie dell'occhio	indebolimento della vista	non nota
Patologie cardiache	infarto del miocardio (4.4); angina pectoris; bradicardia; palpitazioni; cianosi	non nota non nota non nota non nota non nota
Patologie vascolari	trombosi (4.4); collasso circolatorio; insufficienza circolatoria periferica; flebite; ipotensione; pallore	non nota non nota non nota non nota non nota non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	insufficienza respiratoria; embolia polmonare (vedere 4.4); edema polmonare; broncospasmo; ipossia; dispnea; tosse	non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota
Patologie gastrointestinali	diarrea; dolore addominale	non nota non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	esfoliazione cutanea; orticaria; eruzione cutanea; eruzione eritematosa; dermatite;	non nota non nota non nota non nota non nota

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC) secondo la sequenza:</b>	<b>Reazione avversa (termini preferiti)</b>	<b>Frequenza</b>
	prurito; alopecia eritema	non nota non nota non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia; mialgia dolore all'estremità dolore al collo; spasmi muscolari; debolezza muscolare; rigidità muscoloscheletrica	non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota
Patologie renali e urinarie	insufficienza renale acuta (vedere 4.4); dolore ai reni	non nota non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	edema; sindromi simil-influenzali vampate di calore; arrossamento; sensazione di freddo; sensazione di calore; iperidrosi; sensazione di malessere disagio al petto; astenia; letargia; sensazione di bruciore;	non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota non nota
Esami diagnostici	risultato falsamente positivo al test della glicemia (vedere 4.4)	non nota

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Per la descrizione di reazioni avverse selezionate, come reazioni da ipersensibilità, tromboembolismo, insufficienza renale acuta, sindrome da meningite asettica e anemia emolitica, vedere il paragrafo 4.4.

#### Popolazione pediatrica

Negli studi clinici con Octagam la maggior parte delle reazioni avverse osservate nei bambini sono state classificate come lievi e molte di esse rispondevano a semplici misure come la riduzione della velocità di infusione o l'interruzione temporanea dell'infusione. Con riferimento al tipo di reazione avversa, tutte erano riconosciute per i preparati a base di IVIg. La reazione avversa più frequente osservata nella popolazione pediatrica era la cefalea.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

## 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare un sovraccarico di liquidi ed iperviscosità, in particolare nei pazienti a rischio, inclusi i pazienti in età avanzata e con insufficienza cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline: immunoglobuline umane normali per somministrazione endovascolare

Codice ATC: J06B A02

L'immunoglobulina umana normale contiene principalmente immunoglobulina G (IgG) con un ampio spettro di anticorpi contro gli agenti infettivi.

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG riscontrabili nella normale popolazione.

Viene generalmente preparata utilizzando pool di plasma ottenuti da non meno di 1000 donazioni. Ha una distribuzione di sottoclassi di immunoglobulina G strettamente proporzionale a quella nel plasma umano nativo. Dosi adeguate di questo prodotto medicinale consentono di ripristinare livelli di immunoglobulina G anormalmente bassi riportandoli nel range normale.

Il meccanismo di azione in indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è ben chiaro.

#### Studi clinici

In uno studio prospettico, in aperto, multicentrico di fase III, l'efficacia e la sicurezza di Gamten 100 mg/ml sono state studiate in pazienti affetti da porpora trombocitopenica idiopatica (immune) (ITP). Gamten 100 mg/ml è stato infuso per 2 giorni consecutivi a una dose di 1 grammo/kg/die e i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per un periodo di 21 giorni e in occasione di una visita di follow-up al Giorno 63 dopo l'infusione. I parametri ematologici sono stati valutati ai Giorni 2, 7, 14 e 21.

Nell'analisi sono stati inclusi 116 soggetti in totale; 66 erano soggetti con ITP cronica, 49 erano soggetti con diagnosi recente e 1 soggetto è stato arruolato nello studio per errore (non era affetto da ITP) ed è stato quindi escluso dall'analisi dell'efficacia.

Il tasso di risposta complessiva nel set di analisi completo è stato dell'80% (intervallo di confidenza al 95%: da 73% a 87%). I tassi di risposta clinica sono stati simili nelle 2 coorti: 82% nella coorte con ITP cronica e 78% nella coorte con diagnosi recente. Nei soggetti con una risposta, il tempo mediano alla risposta piastrinica è stato di 2 giorni, con un range da 1 a 6 giorni.

La velocità d'infusione massima complessiva è stata di 0,12 ml/kg/min. Nel gruppo di soggetti nei quali era consentita una velocità d'infusione massima di 0,12 ml/kg/min (n=90) è stata raggiunta una velocità d'infusione massima mediana di 0,12 ml/kg/min (media 0,10 ml/kg/min). Complessivamente, il 55% dei soggetti ha manifestato un EA associato al farmaco, con un'incidenza simile nelle coorti con ITP cronica e ITP con diagnosi recente. Tutti gli EA associati al farmaco erano di intensità lieve o moderata, e tutti si sono risolti. Gli EA più comuni erano cefalea, aumento della frequenza cardiaca (dovevano essere segnalate alterazioni della frequenza del polso > 10 battiti/min) e ipertensione. EA infusionali associati al farmaco durante o entro 1 ora dall'infusione con velocità ≤ 0,08 ml/kg/min si sono manifestati in 32 di 116 soggetti (28%), mentre soltanto 6 di 54 soggetti (11%) hanno manifestato EA di questo tipo con una velocità d'infusione di 0,12 ml/kg/min (se l'EA ha avuto esordio dopo il termine dell'infusione, gli è stata assegnata l'ultima velocità d'infusione utilizzata). Non vi è stato alcun caso di emolisi associata al farmaco in studio. Non è stato somministrato alcun pretrattamento per alleviare l'intollerabilità correlata all'infusione, tranne che in 1 soggetto.

### Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

Uno studio retrospettivo ha incluso i dati relativi a 46 pazienti con polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), che erano stati trattati con Octagam 5%. L'analisi dell'efficacia ha incluso 24 pazienti, 11 dei quali non erano stati trattati in precedenza (gruppo 1) e 13 dei quali non avevano ricevuto immunoglobuline nelle 12 settimane precedenti l'inizio della terapia con Octagam 5% (gruppo 2). Il gruppo 3 comprendeva altri 13 pazienti che erano stati pretrattati con immunoglobuline (immunoglobuline somministrate nelle 12 settimane precedenti l'inizio della somministrazione di Octagam 5%). Il trattamento è stato considerato efficace se la scala di limitazione globale delle neuropatie (ONLS) veniva ridotta di almeno un punto nell'arco di 4 mesi dall'inizio del trattamento. Nei gruppi 1 e 2, il punteggio si era ridotto significativamente nel 41,7% dei pazienti ( $p = 0,02$ ). Solo 3 dei 13 pazienti (23,08%) del gruppo 3 (pretrattati con IVIg) hanno esibito un miglioramento dell'ONLS; 10 pazienti sono rimasti stabili. Non si prevedevano miglioramenti più marcati dell'ONLS per i pazienti pretrattati con IVIg.

L'età media dei pazienti esaminati era di 65 anni, che è superiore a quella degli altri studi sulla CIDP. Nei pazienti di età superiore a 65 anni, il tasso di risposta era inferiore a quello riscontrato nei pazienti più giovani. Ciò è conforme ai dati pubblicati.

### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi specifici con Gamten 100 mg/ml nella popolazione pediatrica.

Tuttavia, è stato condotto uno studio prospettico in aperto di fase III con Octagam 5% in 17 pazienti pediatrici/adolescenti (età mediana 14,0 anni, range da 10,5 a 16,8) affetti da malattie di immunodeficienza primaria. I pazienti sono stati trattati per un periodo di 6 mesi. L'efficacia clinica è stata soddisfacente, in quanto il numero di giorni con infezione o febbre e il numero di giorni di assenza da scuola erano contenuti, e il tipo e la gravità delle infezioni erano paragonabili a quelli osservati nella popolazione normale. Non sono state osservate infezioni gravi che hanno portato al ricovero in ospedale. È inoltre importante notare che il numero di episodi infettivi è stato inferiore nei casi in cui le concentrazioni plasmatiche di IgG sono state mantenute attorno a 6 g/L rispetto al mantenimento di concentrazioni plasmatiche di IgG di circa 4 g/L.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'immunoglobulina umana normale risulta immediatamente e completamente biodisponibile nella circolazione del ricevente dopo la somministrazione per via endovenosa. Si distribuisce in modo relativamente rapido tra plasma e liquido extravascolare e, dopo circa 3 - 5 giorni, si raggiunge l'equilibrio tra i compartimenti intra ed extravascolare.

L'immunoglobulina umana normale ha un'emivita media compresa tra 26 e 41 giorni, come misurato nei pazienti con immunodeficienza. Questa emivita può variare da paziente a paziente, in particolare in presenza di immunodeficienza primaria. Per Gamten 100 mg/ml, non sono disponibili dati formali di farmacocinetica in pazienti immunodeficienti. Le IgG e i complessi di IgG vengono catabolizzati nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi specifici con Gamten 100 mg/ml nella popolazione pediatrica.

È stato condotto uno studio prospettico in aperto di fase III con Octagam 5% in 17 pazienti pediatrici/adolescenti (età mediana 14,0 anni, range da 10,5 a 16,8) affetti da immunodeficienza primaria. I pazienti sono stati trattati per un periodo di 6 mesi. Durante il periodo di trattamento, la  $C_{max}$  media allo stato stazionario era  $11,1 \pm 1,9$  g/L; il livello base medio era  $6,2 \pm 1,8$  g/L. L'emivita terminale media delle IgG totali era di  $36 \pm 11$  giorni con una mediana di 34 giorni. Il volume di distribuzione delle IgG totali era  $3,7 \pm 1,4$  L e la clearance totale corporea era di  $0,07 \pm 0,02$  L/die.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono normali costituenti del corpo umano. Studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e tossicità riproduttiva negli animali sono impraticabili a causa dell' induzione e dell' interferenza di anticorpi rivolti verso le proteine eterologhe. Dal momento che dall'esperienza clinica non si evincono potenziali effetti cancerogeni o mutageni delle immunoglobuline, non sono stati effettuati studi sperimentali in specie eterologhe.

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Maltosio  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali, né con qualsiasi altro prodotto a base di IVIg.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il prodotto può essere tolto dal frigorifero per un unico periodo massimo di 9 mesi e conservato ad una temperatura  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , senza tuttavia superare la data di scadenza. Alla fine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere smaltito. La data in cui il prodotto è stato tolto dal frigorifero deve essere registrata sull'imballaggio esterno.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni:

2 g	in	20 ml
5 g	in	50 ml
6 g	in	60 ml
10 g	in	100 ml
20 g	in	200 ml
3 x 10 g	in	3 x 100 ml
3 x 20 g	in	3 x 200 ml
30 g	in	300 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

20 ml di soluzione in un flaconcino da 30 ml.

50 ml di soluzione in un flacone da 70 ml.

60 ml di soluzione in un flacone da 70 ml.

100 ml di soluzione in un flacone da 100 ml.

200 ml di soluzione in un flacone da 250 ml.

300 ml di soluzione in un flacone da 300 ml.

I flaconi/flaconcini sono in vetro di tipo II chiusi con tappo in gomma bromobutilica.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente o corporea prima dell'utilizzo.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e incolore o giallo chiaro.

Soluzioni torbide o con sedimenti non devono essere utilizzate.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

A causa della possibilità di contaminazione batterica, qualsiasi residuo deve essere scartato.

Agenzia Italiana del Farmaco



## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

OCTAPHARMA ITALY S.p.A.  
Via Cisanello, 145  
56100 Pisa  
Italia

## **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GAMTEN "100 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 flaconcino in vetro da 20 ml, AIC n° 039457015

GAMTEN "100 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 flacone in vetro da 50 ml, AIC n° 039457027

GAMTEN "100 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 flacone in vetro da 60 ml, AIC n° 039457054

GAMTEN "100 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 flacone in vetro da 100 ml, AIC n° 039457039

GAMTEN "100 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 flacone in vetro da 200 ml, AIC n° 039457041

GAMTEN "100 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 3 flaconi in vetro da 100 ml, AIC n° 039457066

GAMTEN "100 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 3 flaconi in vetro da 200 ml, AIC n° 039457078

GAMTEN "100 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 flacone in vetro da 300 ml, AIC n° 039457080

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14.04.2010

Data dell'ultimo rinnovo: 21.05.2018

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**